

Title	Gene expression signature of TP53 but not its mutation status predicts response to sequential paclitaxel and 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in human breast cancer
Author(s)	大島, 一輝
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58986">https://hdl.handle.net/11094/58986</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">こちら</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	おおしま かず てる 大 島 一 輝
博士の専攻分野の名称	博 士（医学）
学 位 記 番 号	第 2 5 1 2 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Gene expression signature of TP53 but not its mutation status predicts response to sequential paclitaxel and 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in human breast cancer (TP53 Signatureによる乳癌術前化学療法の効果予測)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野口眞三郎  (副査) 教 授 青笹 克之 教 授 土岐祐一郎

論 文 内 容 の 要 旨

[ 目 的 ]

乳癌治療において、化学療法は重要な役割を果たしているが、現在のところ、その効果を適切に予測する方法は確立していない。*TP53*遺伝子は細胞周期の停止、アポトーシス誘導、DNA修復促進や血管新生抑制などの重要な細胞機能に関わっており、こうした機能の破綻が癌化に深く関わっていることは以前より知られている。乳癌においても*TP53*遺伝子の変異は約25%に認められる。また、*TP53*遺伝子のこうした機能は化学療法感受性にも関与している可能性が指摘されており、現在まで様々な研究が行われてきたが明確な結論は得られていない。これまでの研究の多くでは、解析の手法として*TP53*遺伝子の変異解析やp53蛋白発現解析（免疫染色）が用いられているが、*TP53*遺伝子の持つ複雑な機構を勘案すると、p53の発現に関与する遺伝子群（*TP53* pathway）を含めた解析が必要と考えられる。そこで我々は、乳癌組織における*TP53* 遺伝子変異とp53蛋白発現解析に加えてマイクロアレイによる遺伝子発現解析（*TP53* signature）を実施し、これらが術前化学療法の効果予測因子となり得るかを検討し

た。

## 〔 方 法 〕

### （１）対象

2004年から2008年に大阪大学乳腺内分泌外科にて術前化学療法（paclitaxel q1w x 12→FEC75 q3w x 4、以下P-FEC療法と略）を受けたStage II/IIIの原発性乳癌患者72名を対象とした。全ての患者は術前化学療法施行前にマンモトーム生検を行い採取した乳癌組織を用いて*TP53*遺伝子変異（ダイレクトシーケンシング）、p53蛋白発現（免疫染色）及び*TP53* signature（DNAマイクロアレイ）を解析した。

### （２）*TP53* signature解析

*TP53* signatureはTakahashi（Cancer Sci. 99（2008）324- 332）が乳癌の予後予測に用いた手法を用いた。この手法は、*TP53*遺伝子変異の有無が判明している腫瘍（26症例）の全遺伝子をマイクロアレイにて解析し、*TP53*変異型と野生型で発現に差がある上位33遺伝子を抽出し、*TP53*変異型の腫瘍（12症例）の33遺伝子の発現の平均値および野生型の腫瘍（14症例）の遺伝子発現の平均値を求めこれを予測モデルとし、各々の症例で33遺伝子の発現の平均値がどちらに近いかで、*TP53-sig*変異型か*TP53-sig*野生型かを判定する方法である。TakahashiはAgilentのマイクロアレイ（33遺伝子）を用いているが、我々はAffymetrixのマイクロアレイ（31遺伝子）を用いて*TP53* signature解析を行った。

## 〔 成 績 〕

### （１）*TP53* statusと臨床病理学的因子の相関

72症例の解析では、*TP53* 遺伝子変異が16例、p53蛋白陽性が29例、*TP53-sig*変異型が27例に認められた。*TP53* 遺伝子変異乳癌は有意に組織学的異型度が高く（ $P=0.011$ ）、プロゲステロンレセプターが陰性（ $P=0.019$ ）であった。一方、*TP53-sig*変異型乳癌は有意に組織学的異型度が高く（ $P=0.02$ ）、エストロゲンレセプター（ $P<0.001$ ）およびプロゲステロンレセプター（ $P<0.001$ ）が陰性で、かつ、Ki67が高発現（ $P=0.007$ ）で、p53蛋白の陽性率も高かった（ $P=0.002$ ）。

### （２）*TP53* statusと化学療法の臨床的効果

化学療法の臨床的効果は、paclitaxel開始前後、およびP-FEC療法終了後の3点で撮影したMRIで評価した。*TP53*遺伝子変異およびp53蛋白発現はpaclitaxelおよびP-FEC療法の臨床効果と相関しなかった。一方、*TP53-sig*変異型は*TP53-sig*野生型よりもpaclitaxel（縮小率；87% vs 72%,  $P = 0.012$ ）およびP-FEC療法（縮小率；100% vs 89%,  $P = 0.024$ ）に対する臨床効果が有意に高かった。

### （３）*TP53* statusと化学療法の病理学的効果

*TP53*遺伝子変異またはp53蛋白発現は病理学的効果と相関を示さなかった。一方、*TP53-sig*変異型は*TP53-sig*野生型よりも病理学的効果が有意に高かった（病理学的完全寛解率；37% vs 13%,  $P=0.019$ ）。

## 〔 総 括 〕

*TP53*遺伝子変異またはp53蛋白発現ではなく、遺伝子発現情報に基づく*TP53* signatureの方が化学療法の効果と相関を示した。*TP53* signatureはP-FEC療法の効果予測因子として臨床的に有用である可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

乳癌における*TP53*遺伝子異常と化学療法の治療効果との相関に関しては未だ結論が出ていない。その理由は、今までの報告が解析手法にsequence法や免疫染色法を用いており、必ず

しも*TP53*遺伝子の機能破綻を正確に反映していないためと考えられる。そこで、本申請者は*TP53*の機能状態をより正確に反映すると予測される*TP53* signatureを用いて化学療法との相関を検討した。

*TP53* signatureは、*TP53*変異型と野生型乳癌組織の遺伝子発現解析（DNAマイクロアレイ）で発現に差のある上位33遺伝子を抽出して作成された*TP53*遺伝子の機能を予測するモデルである。術前化学療法を受けた乳癌患者を対象に検討したところ、*TP53*のsequenceや免疫染色の結果と化学療法の効果には相関は認められなかったが、*TP53* signatureと化学療法の効果には有意の相関が認められた。

化学療法の効果予測因子としての*TP53* signatureの有用性を示唆した本研究は将来の臨床応用が期待され学位に値すると考える。